

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 546

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Guad, David MAMOU

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 15 Décembre 1931, à SOUSSE (Tunisie)

présentée et soutenue publiquement le

LA SEROTONINE

ET SON INTERET EN CLINIQUE

Président : Monsieur DECOURT (Professeur)

D. P TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS VI

1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Guad, David MAMOU
Externe des Hôpitaux de Paris
né le 15 décembre 1931 à Sousse (Tunisie)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le



--:-

LA SEROTONINE ET SON INTERET EN CLINIQUE

--:-

Président : Monsieur DECOURT (Professeur)

--:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1958.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCC, CADENAT, CARNOT, CHABROL,
 CHAMPY, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
 GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G.,
 LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN,
 LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON,
 OLIVIER, OMBREDANNE, RICHTER, SANNIE, TANON,
 VELTER.

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I. PROFESSEURS

	MM
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education)	
phys. et aux Sports	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd. et sociale	BERNARD J.
Carcinologie	OBERLING
Chimie Méd.	JAYLE
	MENEGAUX
Clinique Chir. (Hôtel-Dieu	SICARD
Broussais	MOULONGUET
Salpêtrière	QUENU
Cochin	G. d'ALLAINES
Clin. chir. cardio-vasc.	MERLE d'AUBI-
Clinique Chir. réparatrice et	GNE
orthop.	MOUQUIN
Clinique de Cardiologie	FEVRE
Clinique Chir. infantile	
et d'orthop.	MONOD
Clinique Chir. pleuro-pulm.	BERNARD E.
Clinique de la Tuberculose	PETIT-
Clinique de neuro-chir.	DUTAILLIS
Clinique de Puéricult.	LELONG
Clinique des maladies cutanées	
et syphilitiques	DEGOS
Clinique des mal. du sang	CHEVALLIER
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infect.	MOLLARET

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	} DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO BARIETY J. BESANÇON MOREAU de GENNES
Cliniques Médicales	DEBRAY
Clinique méd.hydro-climat.thér.	PASTEUR V.-R.
Clinique médicale propédeutique	LANTUEJOUL VARANGOT LACOMME
Cliniques Obstétricales	RENARD
Clinique ophtalmologique	AUBIN
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique physio-pathol. des problèmes alimentaires	} HAMBURGER
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FÉY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd.et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESCILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	N...
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd.(ch.t.pers.)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique Chirurgicale	PATÉL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL DEBEYRE DELMAS OLIVIER G. Melle GAU- THIER V. BUSSE GOUYGOU (CHRISTOL NEVOT	Parasito. Parasito. cl.	BRUMPT CHABAUD ABOULKER BARCAT BAUMANN CAUCHOIX DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN GOSSET LAURENCE LORTAT-JACOB MATHEY OLIVIER (Cl.) POILLEUX THOMERET VERNE (J M)
Ana. Path.	(		
Bactériologie	(	Pat. chir.	
Biol. Méd.	BOURLIERE (DESGREZ ETTORI POLONOVSKI (J) SCHAPIRA DUPERRAT TUCHMANN (BULLIARD COUJARD N..		
Chimie méd.	CORNET (BOYER DEPARIS BASTIN (ALBAHARY DEROBER GAULTIER (HADENGUE DAVID LHERMITTE (GRASSET LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY (BREGEAT DESVIGNES JUDET (AUBRY MADURO	Pat. expé- riment.	LOEPER MAURICE (BOUVIER BOUDIN BRICAIRE BRISSAUD CASTAIGNE CONTE DEROT DOMART LAMOTTE LAROCH MACREZ MILLIEZ PEQUIGNOT PERRAULT RAMBERT ROYER THIEFFRY TURIAF (WOLFRAMM JOSEPH POLONOVSKI Cl. MOZZI CONACCI
Dermato-syphil.			
Embryologie			
Histologie			
Hydrologie			
Hygiène			
Mal. infect.			
Médecine			
légale et du			
Travail			
Neurochir.		Pat. méd.	
Neurologie			
Obstétrique			
Ophtalmologie			
Orthopédie			
Oto-rhino- laryngo.		Pédiatrie	

	MM.		MM.
Pharmacol.	{ Melle LEVY	Psychiatrie	{ BARUK
	{ CHEYMOL		{ PICHOT
	{ BARGETON	Psych. infant.	{ MICHAUX
Physiol.	{ DEJOURS	Rhumatologie	{ DELBARRE
	{ PARROT	Stomatologie	{ CHAPUT Mme
Physique }	{ DJOURNO		{ CERNEA
Médicale }	{ GOUGEROT	Thérapeut.	{ CHASSAGNE
Pneumo-phtis.	{ KREIS	Urologie	{ KUSS

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l' EXERCICE
pour le Service des Examens

MM. CATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Clinique opht.	{ OFFRET
	{ HUGUIER	Urologie	{ COVELAIRE
Clinique }	{ LEGER		{ DREYFUS
chir. }	{ PADOVANI	Clinique }	{ HAGUENAU
	{ ROUX	méd. }	{ KOURILSKY
	{ RUDLER		{ MARCHAL
Clinique }	{ ECALLE		
obstétr. }	{ MAYER		

o

Secrétaire Général de la Faculté..... M. MOREL
Secrétaire-Adjoint..... Melle CHAINTREUIL

o

Bibliothécaire en Chef..... Dr HAHN
Conservateur..... Melle GOICHON
Bibliothécaires..... { Melles DUMAITRE
LE NOIR
METIN
QUIEVREUX

o

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

Pour les sacrifices qu'ils ont faits
afin que je poursuive mes études.

A mes Beaux-Parents,

Avec mes affectueux sentiments.

A ma Femme et à ma Fille,

Avec toute ma tendresse.

A mes Soeurs et à mon Frère,

Affectueusement.

A mes Grands-Parents

A ma Famille

A tous mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jacques DECOURT,

Professeur de la Chaire de Pathologie
Médicale à la Faculté de Médecine
de Paris,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse,

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres d'Externat,

Monsieur le Docteur LEIBOVICI,
Monsieur le Professeur LEMAIRE,
Monsieur le Professeur de GENNES,
Monsieur le Professeur Agrégé SOULIE,
Monsieur le Docteur KAPLAN,
Monsieur le Docteur NETTER,

Hommages respectueux.

A mon Jury de Thèse

LA SEROTONINE ET SON INTERET EN CLINIQUE

-:-

INTRODUCTION

-:-

En 1948, RAPPORT isolait la sérotonine ou entéramine, qui est chimiquement parlant la 5-hydroxytryptamine. Il s'agissait d'un principe vaso-constricteur apparaissant au cours de la coagulation sanguine, et connu depuis longtemps. Il s'agit d'un corps assez simple, et de structure voisine de celle du tryptophane.

La mise au point de techniques de dosage permit alors des études pharmacologiques et physiopathologiques de ce nouveau "médiateur chimique" (de GENNES) qui semble intervenir dans un certain nombre d'états pathologiques, en particulier le curieux syndrome carcinoïde et aussi en neuropsychiatrie.

Les variations pathologiques de l'élimination urinaire de la sérotonine sont tellement caractéristiques que son dosage est actuellement utilisé dans le diagnostic de certaines tumeurs argentaffines dites carcinoïdes, localisées au tractus digestif, mais traduisant en fait, une maladie endocrinienne beaucoup plus généralisée.

Ces tumeurs carcinoïdes sont, en effet, riches en sérotonine, et d'autre part, certains antagonistes de la sérotonine, certains "anti-sérotonines" paraissent provoquer certains états mentaux inhabituels. Il était

donc intéressant d'étudier la pharmacologie et les effets physiologiques normaux, d'abord, pathologiques ensuite, de ce corps qui est un constituant normal de l'organisme.

L'identification de la sérotonine, des précisions sur son rôle, furent l'aboutissement du travail de deux équipes de chercheurs indépendantes l'une de l'autre. ERSPAMER et ses collaborateurs centrèrent leurs recherches sur la substance responsable des propriétés histochimiques des cellules entérochromaffines du tractus gastro-intestinal, aussi la substance ainsi déterminée fut-elle appelée par eux entéramine ; en 1952, ils l'identifièrent à la sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine. Pendant ce même temps, PAGE et ses collaborateurs isolaient et identifiaient la 5-hydroxytryptamine comme étant une substance vaso-constrictrice présente dans le sang. Cette substance avait été appelée sérotonine, vasotonine. Par la suite, on devait la trouver également dans le cerveau en particulier au niveau des régions répondant aux fonctions végétatives.

On admet aujourd'hui que la sérotonine est élaborée par les cellules du système entérochromaffine à partir du tryptophane, qui en est le précurseur, et dans le sang, la sérotonine paraît étroitement liée aux plaquettes qui semblent en être le support en la protégeant de l'oxydase aminée qui détruit rapidement la sérotonine libre. Le métabolite principal de la sérotonine chez l'homme est l'acide 5-hydroxyindole-acétique, sur lequel s'effectuent les dosages biologiques.

Nous nous trouvons donc devant un médiateur important dans son rôle physiologique normal,

et aussi dans son intervention au cours des divers états pathologiques.

Nous nous proposons donc d'envisager ici :

- les propriétés chimiques, biologiques, physiologiques et pharmacologiques de la sérotonine ;
- les méthodes par lesquelles son dosage peut être effectué de façon pratique en clinique, sur les humeurs organiques, sang et surtout urine ;
- les variations pathologiques des taux de sérotonine, telles qu'elles apparaissent, très caractéristiques et constantes,

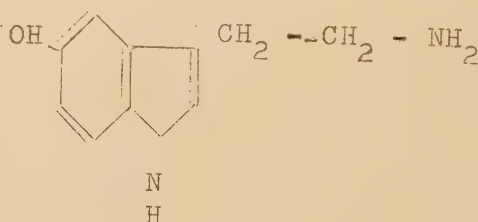
d'une part dans le syndrome dit carcinéoïde,

d'autre part dans certains états neuropsychiatriques, en particulier schizophrénie, psychose.

ETUDE BIOCHIMIQUE

--

En 1951, HAMLIN réalisait la synthèse chimique de la sérotonine, dont la formule fut établie comme suit :



Ce corps est rapidement détruit dans l'organisme par la mono-amine oxydase et s'élimine sous la forme d'acide 5-hydroxy-indole acétique qui est dosé par les méthodes actuelles de détermination de la sérotonine.

Nous avons déjà indiqué que la sérotonine était présente dans la cellule entérochromaffine argentaphile de la muqueuse gastrique et intestinale, cellule qui paraît bien être la source même de la substance qui nous occupe, et que l'on trouve en grande abondance dans les plaquettes sanguines, et dans le cerveau, au niveau de l'hypothalamus, du mésencéphale et de la partie moyenne du thalamus. On arrive ainsi à admettre que la sérotonine est constituée à partir du trypto-

phane par les cellules de la muqueuse digestive, puis qu'elle est transportée par les plaquettes sanguines et enfin excrétée par le rein sous la forme d'acide 5-hydroxyindole-acétique

Nous donnons ci-contre le schéma par lequel de GENNES a représenté les enchaînements biochimiques actuellement connus qui expliquent les liens entre tryptophane et sérotonine. L'acide 5-hydroxyindole acétique y joue le rôle de catabolite principal (EWINS).

Le schéma métabolique et physiologique indique donc une fabrication de la sérotonine, à partir du tryptophane, par les cellules de la muqueuse digestive, son transport par les plaquettes sanguines, son excrétion par le rein sous la forme d'acide 5-hydroxyindole acétique.

Mais il restait à définir l'existence ou l'absence d'un rapport entre la teneur en sérotonine de la muqueuse intestinale et du sang, d'une part, et celle du système nerveux central, d'autre part.

En tous cas, la teneur en sérotonine du système nerveux central reste faible et l'on s'est demandé si ces taux pouvaient avoir une réelle signification en pathologie neuropsychiatrique. Nous verrons, d'après les données de la clinique, ce qu'il faut penser de cette question.

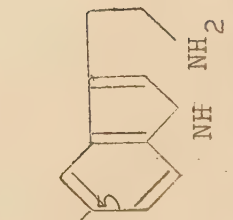
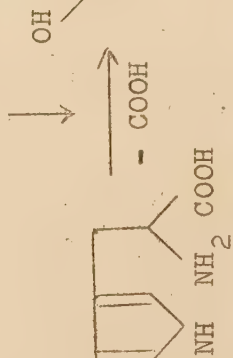
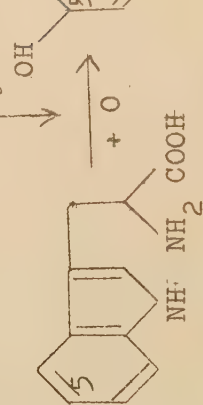
Des études pharmacologiques ont montré que la sérotonine agissait sur diverses fonctions et structures, sur la musculature lisse, sur la fonction respiratoire, sur la diurèse, sur le tractus digestif, sur le système nerveux central, ces deux dernières actions méritant

muqueuse gastro-intestinale
 5-hydroxy tryptophane
 décarboxylase

Foie
 rein

Tryptophane

oxydase



Tryptophane

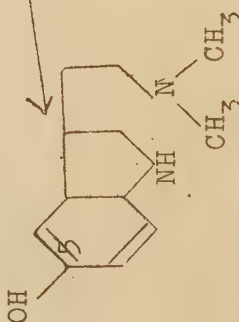
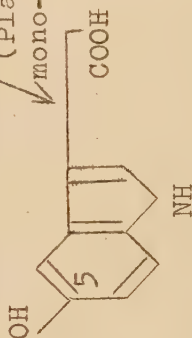
5-hydroxy-tryptophane

5-hydroxytryptamine (5HT)

Sérotonine

(Plaquettes)

mono-aminoxydase



N diméthyl 5 hydroxytryptamine
bufoténine

Acide 5-hydroxy indolacétique
 (5 AHIA)

plus particulièrement notre attention, puisque nous en trouverons le retentissement en clinique.

Sur le muscle lisse, la sérotonine provoque des contractions, et l'on a en effet constaté des effets vasoconstricteurs et hypertenseurs de ce produit. La vasoconstriction s'effectue selon une réponse biphasique, avec d'abord une phase d'hypotension de quelques secondes, suivie d'une période beaucoup plus prolongée, une dizaine de minutes, d'hypertension. Parfois, d'ailleurs, on note en fin d'action une nouvelle phase hypotensive, mais très modérée bien que souvent prolongée. On peut au contraire n'observer que de l'hypertension suivie d'une très courte phase hypotensive. Cette dernière selon les expériences de L. BINET qui a injecté 50 microgrammes de sérotonine par voie veineuse, peut totalement faire défaut. Par contre, elle apparaît lorsqu'on a employé la voie intra-artérielle. L. BINET pense que l'hypertension provoquée par la sérotonine est due à une action directe du produit sur les centres vasomoteurs et secondairement à une action humorale, peut-être liée à une sécrétion d'adrénaline. Quant à l'hypotonie essentielle, on peut la supprimer par les ganglioplégiques, par la vagotomie ; elle représenterait un mécanisme de compensation, pour lutter contre le vasospasme provoqué par la substance. A dose faible, la sérotonine n'est que vasodilatatrice, à dose forte, "ce mécanisme est débordé, et l'hypertension apparaît" (de GENNES).

Ces diverses notions ont été acquises lors de recherches pharmacodynamiques, mais ne se retrouvent pas entières en clinique humaine. On le comprend, car on ne peut comparer le phénomène spontané de libération de sérotonine

à partir des oploquettes sanguines, et l'injection brutale dans la circulation sanguine par la voie intra-veineuse, d'une dose anti-physiologique du produit. La dose hémostatique donnée par voie veineuse n'est guère éloignée de la dose mortelle pour le rat.

Si l'on injecte une forte quantité de sérotonine, on provoque un choc, ce qui a été mis en parallèle avec certains chocs en clinique humaine, dans l'infarctus pulmonaire en particulier. Il a été par contre démontré que la sérotonine n'était pas responsable de la maladie hypertensive, car elle est trop rapidement métabolisée pour réaliser une vasoconstriction, et donc une hypertension, permanentes. Chez l'homme, l'injection intra-veineuse de sérotonine ne provoque pas de phénomènes comparables à la maladie hypertensive, puisque, comme dans les essais pharmacologiques chez l'animal, l'élévation tensionnelle provoquée, de l'ordre de 5 à 7 cm Hg, ne persiste pas au-delà d'une dizaine de minutes. On a observé chez l'homme, au cours de cette phase hypertensive transitoire, des manifestations associées, sous la forme de prurit généralisé, d'hyperpnée, de douleurs abdominales. Mais ces phénomènes sont loin d'être constants.

Au niveau de la fonction respiratoire, l'injection de sérotonine entraîne une apnée primitive suivie d'hyperpnée ; localement, le produit administré en aérosols est bronchoconstricteur. L'apnée et l'hyperpnée observées paraissent surtout d'origine centrale, et persistent après vagotomie ou ablation du sinus carotidien, et après atropinisation.

La vasoconstriction pulmonaire provoquée par la sérotonine élève la pression du ventricule droit.

La diurèse est diminuée par la sérotonine, peut-être par suite de l'hypotension secondaire provoquée par le produit. Il ne semble pas qu'il s'agisse là d'une action comparable à celle de l'hormone anti-diurétique, affirme PAGE, assertion niée par COMPROE, par Van ARMAN et JENKINS qui attribuent à la sérotonine des propriétés hormonales antidiurétiques.

L'action du médiateur sur la muqueuse et les fonctions digestives est extrêmement importante, puisqu'elle serait à l'origine de ces carcinoïdes argentaphiles réagissant avec la sérotonine un véritable syndrome anatomoclinique et biologique. Le produit est très abondant dans les cellules de la muqueuse digestive, en particulier au niveau de la région pylorique, où son taux peut s'élever jusqu'à 10 microgrammes par gramme de tissu.

En outre, la sérotonine agit sur la fonction digestive, sur l'intestin isolé (Jeanne LEVY) comme sur l'appareil in situ. Le péristaltisme est augmenté, ainsi que la sécrétion muqueuse. On admet ici une action sur les fibres post-ganglionnaires du système nerveux intra-mural intestinal, action qui persiste malgré l'atropine ou l'hexaméthonium. La sérotonine apparaît comme une substance de type cholinergique. Lorsque sont constituées des tumeurs argentaffines, des carcinoïdes de la muqueuse intestinale, la teneur en sérotonine est anormalement élevée à leur niveau, nous y reviendrons.

Au niveau du système nerveux central, et plus particulièrement des zones végétatives on trouve la sérotonine à des taux faibles si on les compare à ceux de la muqueuse

intestinale, mais cependant suffisants pour rendre compte d'une action physiologique. Dans l'hypothalamus, la teneur a atteint près de 2 microgrammes par gramme de tissu frais. On en trouve encore, mais en beaucoup plus faible quantité (0,34 microgramme par gramme de tissu frais) dans le cortex. Or il a été constaté que l'activité corticale de veille dépendait de l'intégrité de la substance réticulée de la base du crâne et du tronc cérébral. La chlorpromazine exerce sur la sérotonine une action inhibitrice ; et précisément la chlorpromazine agit en mettant au repos la substance réticulée du tronc cérébral, au niveau de laquelle, précisément, on trouve les plus fortes concentrations de sérotonine. On pourrait alors expliquer l'action de la chlorpromazine par une inhibition de la sérotonine, et en même temps reconnaître à la sérotonine un rôle dans la physiologie normale - et pathologique - du système nerveux central. Modérateur ou excitant de l'activité nerveuse centrale, la sérotonine pourrait alors être responsable de l'équilibre nerveux central normal, mais aussi, de ses dérèglements.

Bien des faits plaident en faveur de cette hypothèse : l'action de la réserpine, sédatif connu, qui libère la sérotonine à partir de ses stocks tissulaires, diminution du taux de sérotonine cérébrale par la *rauwolfia serpentina*, aux effets sédatifs également ; la sérotonine existerait sous une forme combinée, à l'état normal, que la réserpine dissocierait, mettrait en circulation sous une forme libre de destruction rapide par l'oxydase mono-aminée. De même, l'acide lysergique, hallucinogène, est un antagoniste de la sérotonine dont il inhi-

be l'effet de contraction de la fibre lisse périphérique. On en arrive alors à se demander si certains états, en pathologie neuropsychiatrique, ne proviennent pas d'un déséquilibre, en excès ou en défaut, de la sérotonine tissulaire et circulante.

Un fait tout récent est encore intervenu dans le mécanisme d'action de la sérotonine; l'existence de nombreux corps comportant une chaîne amino-éthylque accrochée à un noyau indol et se comportant comme des antisérotonines ; or parmi ces corps chimiques, nous trouvons précisément, la chlorpromazine et la réserpine. Ces deux produits augmentent l'élimination de sérotonine chez le rat, par libération pratiquement totale de la sérotonine de la rate et des plaquettes, une libération partielle de la sérotonine de la muqueuse gastrique.

Par contre, la chlorpromazine est dépourvue du pouvoir de provoquer la décharge des tissus en sérotonine qu'ils renferment. Cependant, en pharmacologie, on peut affirmer que entre la sérotonine et la chlorpromazine, il existe un antagonisme indubitable. La sérotonine par voie sous-cutanée provoque un oedème qui est inhibé par la chlorpromazine.

Selon leur action sur le rôle physiologique de la sérotonine, de GENNES a différencié deux variétés de drogues : les substances sérotonino-libératrices, telle la réserpine ; les substances antisérotonines, telle la chlorpromazine.

Nous allons envisager les méthodes de dosage de la sérotonine en clinique humaine ; indiquons dès maintenant que l'élimination urinaire de sérotonine par 24 heures chez l'homme varie entre 2.500 et 1.000 microgrammes, et cela sans aucun rapport avec le volume de la diurèse. Nous verrons comment un excès de sérotonine a pu être mis en rapport avec différents états anatomx-pathologiques. Mais auparavant, indiquons comment on dose le principal métabolite du médiateur chimique qui fait l'objet de notre travail.

- III -

LE DOSAGE

-:-

UDENFRIEND et collaborateurs avaient mis au point en 1955 une technique de dosage de l'acide 5-hydroxyindole-acétique dans l'urine. De GENNES a adopté cette méthode dont il a constaté la fidélité.

On prélève les urines totales des 24 heures, et on en prend 6 ml auxquels on ajoute la même quantité de dinitrophényl hydrazine ; on laisse en contact pendant trente minutes.

On prépare un témoin avec 6 ml d'eau distillée.

A la première préparation, on ajoute 25 ml de chloroforme, on agite, on centrifuge, on enlève, le chloroforme par extraction. On répète une seconde fois l'extraction par chloroforme. On prélève alors 10 ml du liquide surnageant, on lui ajoute 5 g de chlorure de sodium, on extrait l'hydrazine avec 25 ml d'éther lavé.

On extrait à l'agitateur quinze minutes, on centrifuge.

On prélève 20 ml d'éther, on le transvase, dans un tube à essai contenant 1,5 ml de tampon phosphate ; on extrait cinq minutes.

On reprend 1 ml du tampon, et on fait la coloration avec :

0,5 ml de nitrosonaphtol,
1 ml du tampon,
0,5 ml d'acide nitreux préparé
extemporanément.

On place les tubes à 37° C pendant cinq minutes,

On purifie la coloration en agitant à deux reprises avec 5 ml d'acétate d'éthyle ;

La coloration rose-violet est lue aussitôt au spectral Jouan (540 mμ.).

Les résultats sont obtenus en se reportant à un étalonnage d'acide 5-hydroxyindole-acétique, avec des concentrations qui varient de 5 à 30 gammas.

Les dosages effectués en double donnent des résultats fidèles, puisque leurs écarts ne dépassent pas 1 pour 100 en plus ou en moins. Il n'est pas utile de prendre des précautions particulières dans le recueil des urines, en particulier celles-ci n'ont pas besoin d'être conservées au frigidaire, ni additionnées de substances préservatives particulières. Par conséquent, le dosage peut être effectué sur des urines envoyées au laboratoire depuis un malade éloigné. Le dosage ne nécessite qu'un petit volume d'urine, 20 cm³, à condition bien entendu, que ceux-ci aient été prélevés sur les urines des 24 heures, le volume total en étant connu.

Dé GENNES a insisté sur les relatives difficultés du dernier temps, l'acétate d'éthyle devant être complètement évaporé afin que soit obtenu un liquide clair. Ce qui se réalise

plus aisément lorsqu'on plonge dans le tube à hémolyse un petit tube branché sur la trompe à vide et dont l'extrémité se trouve juste au-dessus de la surface du liquide. La mesure spectrométrique finale se fait en microcuvette, sur 1 cm³ environ.

-:-

- IV -

LES VARIATIONS PATHOLOGIQUES

-:-

Nous retiendrons deux ordres d'états pathologiques dans lesquels la mesure de la sérotonine - ou plus exactement de son métabolite principal - peut fournir des indications diagnostiques, et peut-être aussi thérapeutiques, pronostiques, évolutives. Tout d'abord, le syndrome carcinoïde, dans lequel l'intervention de la sérotonine est absolument démontrée, ensuite, diverses affections neuropsychiatriques, plus récemment étudiées à l'égard du comportement de la sérotonine, mais qui paraissent également dépendre de ses variations physiopathologiques.

° ° °

a) Le syndrome carcinoïde

C'est en 1953 que ISLER et ses collaborateurs ont décrit les premiers, une affection curieuse, dans laquelle étaient associés :

- une atteinte valvulaire du coeur droit,
- des tumeurs carcinoïdes argentafines de la muqueuse gastro-intestinale et cliniquement :
- des signes du type collapsus et flush,

malaisé général, sensations lipothymiques, palpitations, érythème intense en particulier au niveau de la face et de la partie supérieure du thorax avec des macules pseudo-urticariennes, hypotension contemporaine de ce syndrome transitoire, enfin une dyspnée d'allure asthmatiforme, de la diarrhée.

L'examen révèle une insuffisance tricuspидienne fréquente, et des signes de sténose pulmonaire. La lésion valvulaire est inconstante.

Ces divers symptômes, d'aspect si disparate, proviendraient pourtant d'une cause unique, invoquée en premier par THORSON et qui serait la présence d'une quantité anormalement élevée dans le sang circulant de la sérotonine, libérée en excès à partir des carcinoïdes intestinaux, si riches en cette substance.

Des cas très nombreux (62 étaient dénombrés en 1957) étaient publiés à la suite de ces descriptions princeps. A lui seul, SJOERDSMA en a publié 19 en 1957, et PERNOW 22 à la même époque. Donc, il ne s'agit pas d'une maladie exceptionnelle. Dans un grand nombre de cas le carcinoïde a été diagnostiqué cliniquement, puis affirmé par les dosages biologiques, enfin confirmé à l'intervention et à l'examen histologique. Mais si un syndrome carcinoïde est toujours accompagné du syndrome biologique d'hypersérotonémie, ce dernier peut exister en dehors de la présence d'une tumeur carcinoïde, bien qu'avec peu de fréquence. Il faut enfin retenir les cas de tumeurs carcinoïdes anatomopathologiquement constatées qui cependant n'ont pas donné lieu à des manifestations cliniques et biologiques relevant d'un excès de sérotonine.

Il est vrai que dans certaines tumeurs carcinoïdes, le syndrome bioclinique n'apparaît que tardivement, lors de la constitution de métastases.

Des cas existent cependant dans lesquels la nature carcinoïde de la tumeur est certaine, sans qu'apparaissent les signes cliniques et biologiques déterminés par la sérotonine. Et pourtant, le dosage de la sérotonine conserve toute sa signification, pronostique et diagnostique. Car si après l'ablation d'une tumeur carcinoïde, les signes cliniques et biologiques persistent inchangés, c'est que l'exérèse de la tumeur n'a pas été totale. En dosant à intervalles réguliers l'acide 5-hydroxyindole-acétique, on peut suivre l'évolution post-opératoire du syndrome, et surtout déceler précocement les métastases. La survie des malades porteurs de carcinoïdes est d'ailleurs beaucoup plus prolongée que les manifestations n'autoriseraient à le prévoir, si la tumeur était d'un autre type histologique.

Plutôt que de doser la sérotonine dans le sang circulant, on pratiquera des dosages sur l'acide éliminé dans les urines. On a cherché à expliquer les phénomènes cliniques observés dans le syndrome carcinoïde par les propriétés pharmacologiques de la sérotonine, que l'on sait être en excès dans cette affection. Mais on ignore s'il existe des variations dans le rapport entre la fraction libre et la fraction fixée dans les plaquettes et les tissus, aussi les bouffées vasomotrices observées ne peuvent pas être rattachées avec certitude à de telles variations. Cependant le dosage quotidien de la sérotonine permet d'affirmer qu'il donne des taux particulièrement élevés

dans les périodes où ces bouffées vasomotrices sont particulièrement fréquentes.

Par ailleurs, quelles pourraient être les relations entre la sérotonine circulante en excès, et l'apparition de lésions valvulaires du coeur droit ? La sérotonine possède des propriétés vasoconstrictives, qui s'exercent sur la petite circulation et provoquent une hypertension ventriculaire droite. Des dosages n'ont pas permis de retenir que le poumon était le destructeur principal de la sérotonine ce qui aurait expliqué que le coeur droit, en contact avec des taux plus élevés de sérotonine, souffrirait plus que le coeur gauche. On n'a pas trouvé de différence significative dans les dosages de sérotonine dans le sang veineux, le sang artériel pulmonaire et le sang fémoral.

Par contre, la teneur élevée en sérotonine du tissu tumoral est un fait vérifié.

Etant connu le fait que le 5-hydroxytryptophane est le précurseur immédiat de la sérotonine, on a pu, en l'injectant marqué par un atome de carbone radio-actif, calculer la production de la sérotonine par le carcinoïde, la durée de survie de la sérotonine, et la masse tumorale. Lorsque chez de tels malades, le tryptophane est presque exclusivement employé à la formation de sérotonine, on peut constater une baisse notable de ce tryptophane dans le sang circulant, voire même une carence relative. CAMBIER parle en outre d'une diminution de l'élimination de méthylnicotinamide.

Cet auteur a cité le cas décrit par

PERNOW concernant une femme présentant des bouffées vasomotrices de la face, des signes de coeur pulmonaire chronique, une pellagre, un taux élevé d'acide 5-hydroxy-indole-acétique dans les urines, et opérée d'un tératome ovarien. Or cette tumeur était particulièrement riche en cellules argentaffines. Après l'intervention, tous les troubles disparurent, à l'exception des manifestations cardiaques. Mais l'élimination urinaire du métabolite de sérotonine redevenait normale.

°°°

b) Les manifestations neuropsychiques

Que peut-on penser du rôle de la sérotonine dans certains états neuropsychiatriques, en particulier devant la notion d'une haute teneur du produit dans les zones végétatives.

Il existe d'abord des faits négatifs:

SJOERDSMA n'a pas trouvé d'augmentation de la sérotonine dans le liquide céphalo-rachidien et on ne constate pas, chez les malades atteints de syndrome carcinoïde, de troubles psychiques et neurovégétatifs particuliers. "On ne peut donc tirer argument de l'étude du syndrome associé aux carcinoïdes pour faire progresser nos connaissances sur le rôle joué par la sérotonine au niveau du système nerveux central" (CAMBIER).

La sérotonine paraît peu pénétrer dans le système nerveux central, et l'introduction

parentérale de doses élevées de sérotonine n'augmente pas le taux de celle-ci dans le système nerveux et le liquide céphalo-rachidien. Pourtant, il y a antagonisme entre sérotonine et chlorpromazine qui paraît atténuer les bouffées vasomotrices du syndrome carcinoïde.

R. LAFON et ses collaborateurs ont étudié chez quatorze schizophrènes les effets végétatifs de l'injection intra-veineuse de sérotonine. Ils ont noté dans onze cas une tachycardie, et dans sept cas, des variations du rythme respiratoire, et des troubles cliniques, sous forme de malaise, de nausées, de sensation de froid ou de chaud, une pâleur ou une rougeur de la face, des céphalées. Dans quatre cas il s'est produit une élévation de la pression artérielle maxima. Toutes ces réactions sont intenses, mais ne persistent que pendant quelques minutes.

Dans ces cas, l'électro-encéphalogramme est inchangé. L'excitabilité neuro-végétative subit des variations peu significatives par rapport à l'examen sans sérotonine et par rapport à l'examen après réserpine.

On s'est donc demandé si la sérotonine, lorsqu'elle connaît des troubles de son métabolisme, pouvait être responsable de certains phénomènes psychiatriques. Certains auteurs ont répondu par l'affirmative.

WOOLEY et SHAW en 1954, ont écrit qu'il fallait tenir compte de la coïncidence qui existe entre l'action hallucinogène de l'acide lysergique, et l'antagonisme de celui-ci avec la sérotonine.

. PLETSCHER ayant établi les rapports entre la réserpine et la sérotonine, pense que cette dernière joue un rôle dans certains états neuropsychiatriques. Par contre, on n'est pas encore d'accord sur la nature du trouble du métabolisme de la sérotonine. Y a-t-il trop ou pas assez de sérotonine circulante dans les états psychiatriques ?

Pour MARAZZI et HART, il s'agirait surtout d'un excès de sérotonine (1956) étant donné que celle-ci exerce une action inhibitrice au niveau des synapses nerveux.

. Le blocage de la transmission nerveuse semblerait entraîner la suppression des influences modératrices que peuvent exercer certains centres sur le cortex cérébral, et réciproquement.

On est donc obligé de demeurer dans le domaine des hypothèses. Cependant, la découverte de l'acide lysergique, et aussi l'établissement de ses rapports avec la sérotonine apportent des arguments importants en faveur d'un trouble biochimique comme substratum de certains troubles mentaux, et en particulier de la schizophrénie.

On a récemment découvert le Frenquel qui est l'alpha-4-pipéridyl benzhydrol hydrochloride ; ce corps a pour propriété de bloquer les effets psychogènes de l'acide lysergique ; de plus, ce corps exerce des effets sédatifs sur certaines psychoses. On pourrait alors trouver là un argument en faveur de l'intervention de la sérotonine dans certaines psychoses. Ainsi, les drogues dites tranquillisantes, la réserpine, la chlorpromazine, le Frenquel, agissent en bloquant l'effet

contracturant de la sérotonine sur la musculature lisse (utérus isolé). Les substances dites hallucinogènes, telles que l'acide lysergique, la mescaline aussi, agissent en synergie avec la sérotonine.

Cette fois, ce ne serait pas une insuffisance de sérotonine, mais un excès qui serait incriminé : l'augmentation du taux de la sérotonine circulante, - ou l'augmentation de la sensibilité du récepteur cérébral vis-à-vis des effets de la sérotonine - pourrait être un facteur responsable dans la pathogénie de certaines psychoses. On posséderait ainsi une nouvelle orientation du traitement chimiothérapique de certains états neuropsychiatriques.

°°°

SANO, KAKIMOTO, OKAMOTO et collaborateurs ont récemment apporté, sur le rôle éventuel joué par la sérotonine dans certains états neuropsychiatriques, des documents intéressants en particulier sur les effets de la chlorpromazine et de la résérpine sur le métabolisme de la sérotonine chez des malades atteints de schizophrénie.

Ces auteurs partent du fait que la sérotonine a été digne d'intérêt en psychiatrie, par analogie avec les propriétés hallucinogènes de certains dérivés indoliques.

On est donc arrivé à poser l'hypothèse selon laquelle la schizophrénie pourrait être provoquée par une insuffisance ou une carence en sérotonine.

Les auteurs ont donc décidé de rechercher comment se comportait le métabolisme de la sérotonine dans la schizophrénie, et si ce métabolisme n'était pas perturbé chez cette catégorie de malades psychiatriques.

Ils ont utilisé la technique de titrage de UDENFRIEND qui est fondée sur le principe que l'oxydation de la sérotonine et la formation d'acide 5-hydroxyindole-acétique représentent les formes essentielles du métabolisme du corps qui nous occupe.

Avec la méthode de UDENFRIEND il a été étudié par spectrométrie des analyses portant sur l'urine de 155 malades atteints de schizophrénie et non traités, et de 52 sujets normaux.

Aucune différence notable n'a été constatée dans l'excrétion urinaire de l'acide 5-hydroxyindole-acétique entre les deux groupes de sujets. Ainsi, il a été impossible de démontrer et d'affirmer qu'une carence en sérotonine intervenait dans la pathogénie de la schizophrénie.

Les mêmes recherches ont alors été pratiquées chez des schizophrènes au cours du traitement par la chlorpromazine, afin de préciser si l'administration de ce produit avait une quelconque influence sur l'excrétion de l'acide 5-hydroxyindole-acétique - influence constatée ailleurs, dans des expériences pharmacologiques, nous l'avons dit, mais non pas dans des traitements en clinique humaine, s'adressant, en outre, à des malades psychiatriques.

Ici, encore, il a été constaté que la chlor-

promazine inhibe l'excrétion de l'acide 5-hydroxy-indole-acétique urinaire, comme elle le fait chez l'animal. Mais il n'a pas été possible de préciser à quel niveau du métabolisme du tryptophane le "tranquillisant" intervient.

Si la chlorpromazine inhibe la formation de l'acide 5-hydroxy-indole-acétique à partir de la sérotonine, cette inhibition devrait devenir évidente au cours d'une épreuve de tolérance à la sérotonine : c'est ce qui a été en effet constaté par I. SANO et collaborateurs.

Des recherches ont alors été entreprises chez les schizophrènes, cette fois avec la réserpine. Des injections intra-veineuses de 5 mg de réserpine ont été pratiquées chez cinq schizophrènes ; puis les urines ont été recueillies et l'acide 5-hydroxy-indole acétique déterminé. On a ainsi pu constater que la réserpine avait entraîné une augmentation temporaire de l'excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indole-acétique comme d'autres observations l'avaient déjà signalé dans des expériences chez l'animal, mais cette augmentation de la sécrétion urinaire d'acide métabolite de la sérotonine ne s'est pas maintenue au cours d'un traitement prolongé de la schizophrénie par la réserpine.

°°°

Peut-on faire la synthèse des faits observés lors d'expériences sur l'animal,

d'essais en clinique sur l'homme, et des hypothèses et explications qui en ont été tirées ?

A cette question, de GENNES répondait récemment par un exposé clair mais fait au conditionnel. Cet auteur rappelait que la coïncidence entre propriétés hallucinogènes de l'acide lysergique et son antagonisme avec la sérotonine ne pouvait être négligée. Avis émis par WOOLEY, par PLETSCHER, sans qu'on ait décidé si un rôle étiologique éventuel de la sérotonine en psychiatrie s'expliquait par un excès ou un défaut de ce produit. Déficience en sérotonine pour WOOLEY en ce qui concerne, au moins, les effets de l'acide lysergique, excès au contraire pour MARAZZI, étant donné l'action inhibitrice de la sérotonine sur les synapses nerveux, blocage de la transmission nerveuse, suppression des influences modératrices exercées par certains centres sur le cortex cérébral.

En définitive, ce sont les rapports entre l'acide lysergique et la sérotonine qui représentent le seul argument à retenir en faveur de l'intervention, dans certains désordres mentaux et en particulier dans la schizophrénie, de perturbations biochimiques et donc d'une anomalie dans le métabolisme de la sérotonine.

La réserpine libère la sérotonine du tissu cérébral chez le lapin, et PLETSCHER en conclut que dans les conditions normales, il existe de la sérotonine au niveau du cerveau, mais surtout sous une forme liée, inactive, qui est alors libérée par la réserpine et rapidement métabolisée par l'oxydase aminée. Et cet auteur admet que la

sérotonine libre représente le médiateur de l'action tranquillisante de la réserpine.

Par ailleurs, on a également pensé qu'un excès de sérotonine pouvait être un facteur important dans les maladies mentales, puisque de très faibles doses d'acide lysergique sous la forme diéthylamide facilitent l'action de la sérotonine plutôt qu'elles ne l'entravent. Pour COSTA, la réserpine comme la chlorpromazine agissent à bien des égards comme des antagonistes de la sérotonine, par exemple sur les contractions de l'utérus isolé. En outre, la sérotonine administrée par voie périphérique est dépourvue d'effets centraux, ce fait est assez généralement admis ; on l'explique par l'incapacité de la sérotonine à franchir la barrière sang-cerveau. Au contraire, si comme l'a fait FELDBERG, on injecte la sérotonine dans le ventricule latéral du cerveau chez le chat, on provoque des manifestations très comparables à celles de la schizophrénie.

Si on est encore incapable à ce jour d'affirmer la rôle physiologique de la sérotonine, par contre ses propriétés biochimiques et pharmacologiques sont certaines, et doivent inciter à la poursuite des recherches afin de déterminer si la sérotonine joue un rôle dans la fonction cérébrale normale, ou pathologique, et si elle possède une autre importance physiologique.

Sur le plan pratique, il faut retenir que la sérotonine circulante pénètre mal dans le système nerveux si elle a été administrée par voie parentérale même à dose élevée. Mais il y a antagonisme entre la chlorpromazine et la sérotonine. Et la

chlorpromazine atténue (directement ou indirectement, on ne le sait pas encore) les bouffées vasomotrices du syndrome carcinoïde. Tous ces problèmes, d'intérêt dogmatique et pratique qu'il est inutile de souligner, sont encore à résoudre.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

I - Un nouveau médiateur chimique a été isolé et étudié ces dernières années. Il s'agit de la sérotonine, constituée au niveau des cellules argentaffines de la muqueuse gastro-intestinale, transportée par les plaquettes sanguines, et éliminée dans les urines sous la forme d'acide 5-hydroxy-indole-acétique, métabolite principal de la sérotonine.

II - Des techniques de dosage ont été mises au point, qui permettent de déterminer facilement les taux et les variations du métabolite de la sérotonine dans les urines. On a pu ainsi établir l'élimination urinaire normale, et les variations pathologiques susceptibles d'accompagner certains états pathologiques.

III - Une fois établies les propriétés pharmacologiques, en particulier hypertensives, de la sérotonine, on a surtout étudié le syndrome carcinoïde, qui représente l'association d'une tumeur argentaffine carcinoïde de la muqueuse digestive, des poussées vasomotrices, d'une lésion valvulaire du coeur droit, de troubles dyspnéiques asthmatiformes, de poussées dysentériques enfin : à tous ces symptômes on a donné une commune étiopathogénie, l'excès de la sérotonine circulante, et provenant de la tumeur carcinoïde

très riche en cette substance.

IV - Mais un autre aspect clinique des anomalies du métabolisme de la sérotonine est représenté par les maladies neuropsychiatriques. Si le système nerveux central est peu riche en sérotonine, celle-ci est cependant trouvée avec prédilection au niveau des centres neurovégétatifs ; de plus, elle est capable de bloquer la transmission nerveuse au niveau des synapses, avec éventuelle suppression des influences modératrices exercées par certains centres sur le cortex et réciproquement. L'antagonisme entre sérotonine d'une part, réserpine et chlorpromazine d'autre part, a fait rechercher l'intervention d'un trouble métabolique de la sérotonine présente en excès ou en défaut dans la schizophrénie. Les dosages n'ont pas encore permis d'affirmer le rôle de la sérotonine en psychiatrie, mais les recherches se poursuivent dans cette voie riche de conséquences dogmatiques et pratiques.

-:-

Vu :

Vu :

Le Président :

Le Doyen :

Signé : J.DECOURT

Signé : L.BINET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : JEAN SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

J. CAMBIER

Sur le métabolisme de la sérotonine
et les modalités de son hypersécré-
tion dans les carcinoïdes intesti-
naux (tumeurs argentaffines)
Presse Médicale LXVI pages 787-788
3 mai 1958

R. CATTAN, M. LIBESKIN et Coll.

Carcinoïde de l'estomac et maladie
de Biermer
Soc. Nat. Fr. Gastro-Entérol.
4 juillet 1955

L. de GENNES, MATHIEU DE FOSSÉY

La sérotonine. Un nouveau médiateur
chimique
Presse Méd. LXIV pages 1066-1068
9 juin 1956

L. de GENNES, R. TOURNEUR, P. AUBERT,
Ph. LAUDAT, et Coll.

La sérotonine. Le dosage de l'acide
5-hydroxy-indole-acétique urinaire.
Résultats expérimentaux et clini-
ques
Presse Méd. LXV pages 1321-1323
20 juill. 1957

O. EBER, F. LEMBECK, K. NEUHOLD

Diagnostic des carcinoïdes, déter-
mination de la 5-hydroxy-acide

indole-acétique.

Wien. Klin Woch. LXVIII pages 631-634

10 août 1956

H.D. FABING, J.R. HAWKINS

L'action de la N-d-méthyl-sérotonine
chez l'homme

Science CXXIII pages 886-887,

18 mai 1956

Y. GEFFROY

Tumeur carcinoïde avec hypersécré-
tion de sérotonine

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris

15 mars 1957

R. LAFON, Melle BOYER, N. DUC, J. MINVIELLE

Effets comparatifs de l'injection
intra-veineuse de sérotonine et de
réserpine. Etude psychométrique
neurovégétative et électro-encé-
phalographique

Soc. Méd. Psych. 9 Juill. 1956

Modifications végétatives après ad-
ministration de sérotonine

Soc. Sc. Méd. Montp. 6 juill 1956

Etude des effets végétatifs chez
l'homme de la sérotonine

Soc. Fr. Thérap. 20 juin 1956

Jeanne LEVY, E. MICHEL-BER

Analyse des effets exercés par la
sérotonine sur le duodénum isolé du
rat

C. R. Acad. Sciences 18 Juin 1956

Jeanne LEVY, E. MICHEL-BER

Mise en évidence de l'action excitoganglionnaire exercée par la sérotonine sur l'intestin isolé
C.R. Acad. Sc. 1er octobre 1956

D.N. MOHLER

Evaluation of the urine test for serotonin metabolites
J.A.M.A. CLXIII page 1138 30 mars 1957

R. RICARD, J. KERNEIS

Aspect moderne des carcinoïdes gastro-intestinaux
Soc. Nat. Fr. Gastro-Entérol. 11 juin 1956

Y. SANO, Y. KAKIMOTO et Coll.

Excrétion urinaire d'acide 5-hydroxy-indole acétique chez les schizophrènes
Schweiz. Med. Woch. LXXXVII pages 214-217 2 mars 1957

R.T.D. SPIES, R.E. STONE

Effect of serotonin on blood pressure and lack of effect of antimetabolite
J.A.M.A. CL pages 1599-1600 20 déc. 1952

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I - Introduction	13
II - Etude biochimique	16
III - Le dosage	25
IV - Variations pathologiques	28
V - Conclusions	41
VI - Bibliographie	43

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

